

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2001-139550
(P2001-139550A)

(43)公開日 平成13年5月22日(2001.5.22)

(51) Int.Cl.⁷
 C 07 D 213/56
 A 61 K 31/03
 31/343
 31/352
 31/395

識別記号

F I
 C 07 D 213/56
 A 61 K 31/03
 31/343
 31/352
 31/395

テ-マコ-ト⁷(参考)
 4 C 03 1
 4 C 03 3
 4 C 03 6
 4 C 03 7
 4 C 05 5

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 40 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-326416

(22)出願日 平成11年11月17日(1999.11.17)

(71)出願人 000001926
 塩野義製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
 (72)発明者 山守 照雄
 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
 塩野義製薬株式会社内
 (72)発明者 永田 清
 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
 塩野義製薬株式会社内
 (74)代理人 100108970
 弁理士 山内 秀晃 (外1名)

最終頁に続く

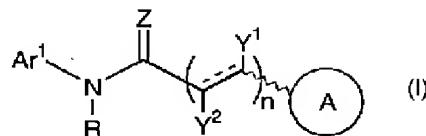
(54)【発明の名称】 アミド化合物の新規用途

(57)【要約】

【課題】優れたアボA I 発現亢進作用を有し、医薬品として有用な化合物を提供すること。

【解決手段】式(I) :

【化1】

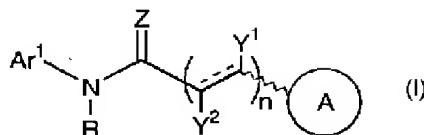


(式中、環AおよびAr¹はそれぞれ置換基を有してもよい单環もしくは二環の芳香族炭化水素環式基または芳香族複素環式基等であり、Rは水素等であり、Zは酸素等であり、Y¹およびY²は水素、低級アルキル等であり、nは0～2の整数であり、破線は結合の存在または不存在を示し、波線は二重結合に関するシスまたはトランス幾何異性を示す)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩およびそれらの水和物を含有するアボA I 発現亢進剤を提供する。

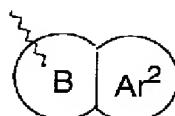
【特許請求の範囲】

【請求項1】式(I)：

【化1】

(式中、環AはAr²または

【化2】



であり、Ar¹およびAr²は各々独立して置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族複素環式基であり、環Bは置換基を有していてもよい单環の非芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい单環の非芳香族複素環式基であり、Rは水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、Zは酸素または硫黄であり、Y¹およびY²は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい单環の芳香族複素環式基であり、nは0～2の整数であり、破線は各々独立して結合の存在または不存在を示し、波線は二重結合に関するシスまたはトランス幾何異性を示す)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するアボA I 発現亢進剤。

【請求項2】Ar¹が、置換基を有していてもよく、結合手を有する環構成原子の隣接位が窒素原子である单環または二環の芳香族複素環式基である、請求項1記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項3】Ar¹がそれぞれ置換基を有していてもよい2-ピリジル、2-キノリル、2-キノキサリル、2-ベンゾイソキサリル、2-ベンゾチアゾリルまたは2-ベンゾイミダゾリルである、請求項1記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項4】環Bと縮合しているAr²が置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい单環の芳香族複素環である、請求項1～3のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項5】環Aが置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい单環の芳香族複素環式基である、請求項1～3のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項6】環Aがそれぞれ置換基を有していてもよい

フェニルまたは单環の芳香族複素環式基(ここで置換基とはハロゲン；ハロゲンもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェノキシ；ナフチルオキシ；アシリオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルもしくは低級アシルで置換されていてもよいアミノ；低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル；ニトロ；低級アルキルチオ；シアノ；单環の複素環式基；またはアルキレンジオキシ)である、請求項5記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項7】Y¹および/またはY²が水素である、請求項1～6のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項8】Zが酸素である、請求項1～7のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤。

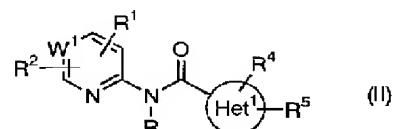
【請求項9】nが1または2であり、破線が全て結合の存在を示す、請求項1～8のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項10】nが1であり、かつ破線が結合の存在を示す場合には波線がN R C Zおよび環Aの関係がトランス配置であることを示し、nが2であり、かつそれぞれの破線が結合の存在を示す場合には波線がN R C ZおよびC Y²の関係並びに/またはC Y¹および環Aの関係がトランス配置である、請求項9記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項11】血中脂質異常または動脈硬化性疾患の予防剤および/または治療剤である、請求項1～10のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項12】式(II)：

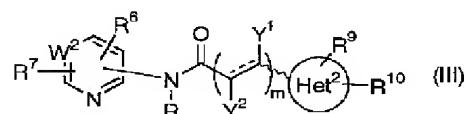
【化3】



(式中、Het¹はピリジル、フリル、3-チエニルまたはピロリルであり、Rは水素または低級アルキルであり、W¹はCR³またはNであり、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は各々独立して水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノまたはアシルである)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項13】式(III)：

【化4】



(式中、Het²はピリジル、フリル、チエニルまたはピロリルであり、Rは水素または置換基を有していても

よい低級アルキルであり、W²はC R⁸またはNであり、Y¹およびY²は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい単環の芳香族複素環式基であり、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹およびR¹⁰は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよいアシルであり、R⁶、R⁷およびR⁸のいずれか2つは一緒になって環を形成してもよく、mは1または2であり、破線は各々独立して結合の存在または不存在を示し、波線は二重結合に関するシスまたはトランス幾何異性を示す)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項14】W²がC Hであり、Rが水素または低級アルキルであり、破線が全て結合の存在を示す、請求項13記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はアポリポタンパクA I発現亢進剤およびその作用を有する新規化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】重篤な心疾患などの原因となる動脈硬化症の主要な成因としてコレステロールの関与は広く知られている。特に低比重リポタンパク(LDL)の血中濃度が増加する高LDL血症は、冠動脈疾患(CHD: coronary heart diseases)の明らかな危険因子とされ、スタチン類を用いて血漿中のLDLコレステロール(LDL-C)値を下げるLDL-C低下療法は、高コレステロール血症患者におけるCHDの発症および病状や生存率の改善などに著明な臨床効果をあげている。しかし、CHD患者の約40%はLDL-C値が正常であり、これらの患者にはLDL-C低下療法は必ずしも有効ではない。一方LDL-C値が正常な患者の半数は高比重リポタンパク(HDL)コレステロール(HDL-C)値が低いといわれている。近年、この低HDL-C血症がCHDの初発・再発の別の危険因子であることが明らかにされつつある。

【0003】HDLは、細胞中の過剰なコレステロールを肝臓に回収し、生体のコレステロール値を正常に維持するための生体機構として知られるコレステロール逆転送系で重要な役割を果たしている。HDLなどのリポタンパクは一般に脂質とアポタンパクと呼ばれるタンパク成分から構成されており、HDLではアポリポタンパク

A I(以下アポA Iと略す)と呼ばれるアポタンパクが主要な構成成分となっている。遊離したアポA Iは細胞の特異的部位に結合し、細胞から過剰なコレステロール(FC)とリン脂質を引き出して結合し、pre β -HDLと呼ばれるリポタンパクとなる。pre β -HDL内部に多量に取り込まれたFCはレシチン:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)によりコレステリルエステル(CE)に変換されるとともに粒子サイズが増大し球状のHDL(HDL3)へと成熟する。成熟HDLは比重によって種々の亜分画が存在するが、これらの粒子はさらに集まりHDL2にかわる。引き続き血中に存在するコレステリルエステル転送タンパク(CETP)の作用を受け、CEはVLDやLDLなどへと転送される。CEを取り込んだこれらリポタンパクは最終的に受容体を介して肝臓に取り込まれる。この過程でアポA Iは再生され、再び末梢細胞との相互作用によってコレステロールの引き抜きとpre β -HDLの再生が繰り返される。

【0004】HDLはコレステロール逆転送系において中心的役割を果たしており、HDLが動脈硬化の防御因子の一つであることは現在広く認識されている。すなわちHDL機能を増強させる医薬品は動脈硬化性疾患治療薬として臨床上極めて重要な役割を担うことが予想され、血漿中のHDLレベルを上げる物質の探索研究は様々な角度から進められている。その中でも最も効果的と思われる方法の一つは、HDLの主要な構成成分である血中アポA I濃度を増加させる方法である。HDLの増加は必ずしもアポA Iの増加を意味するものではないが、アポA Iの増加はHDL機能増強に直接的に寄与するであろうことは、コレステロール逆転送系におけるアポA Iの役割を見ても明らかである。事実アポA Iの肝臓でのmRNAレベルと血中アポA Iタンパク質およびHDLレベルと直接の相関があることが明らかにされている。従ってアポA I遺伝子発現を亢進させることで、血中アポA I濃度を上昇させることができれば、結果的にHDL機能を向上させ、コレステロール逆転送系の活性化につながると考えられる。事実アポA IトランスジェニックマウスやアポA Iを投与したウサギ病態モデルでは抗動脈硬化作用が示されている。これらのことから、アポA Iを活性化させる物質は血中脂質異常、動脈硬化性疾患、その他HDLが関与する様々な疾患に対する全く新規な医薬の創製につながると考えられる。

【0005】本発明に係る化合物と類似の構造を有する化合物がGB2327675、WO99/07669、WO99/24404、US5670066、DE19734438、特開平6-41118、特開平3-14568、特開平4-253974、特開平11-147874、Journal of Pharmaceutical Sciences vol.68, No.7, 827-832等に記載されているが、これらはいずれも全く作用が異なるものである。本発明に係る化合物と

類似の構造を有し、高脂血症、動脈硬化、内臓脂肪症候群等に有効であるとされる化合物が既にいくつか知られている。特開平3-68592には血漿中のトリグリセライドを低下させ、結果的にHDL-Cレベルを上昇させる化合物が記載されているが、その作用はリポタンパク質リバーゼ活性化である (Chem. Pharm. Bull., 44 (3), 547 (1996))。また、WO98/39280およびWO98/02412に記載の化合物はアシルC₀Aコレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) を阻害し、マクロファージにおけるコレステロールの蓄積を阻害する。特開平11-171848に記載の化合物はアセチルC₀Aカルボキシラーゼを阻害し、トリグリセライドの合成を抑制する。WO99/07382に記載の化合物はマクロファージスカベンジャー受容体拮抗作用を有する。特開平11-158133に記載の化合物はLDL酸化抑制およびACAT阻害作用を有する。しかし、これらはいずれも本発明に係る化合物とは作用メカニズムが全く異なるものである。アボA Iの増加作用を有する化合物が特開平5-221959、特開平8-291094号公報、WO97/09048号公報等に記載されているが、いずれも本発明に係る化合物とは構造が異なる。

【0006】

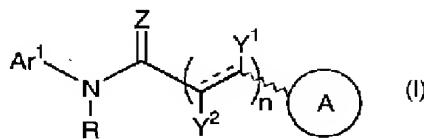
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れたアボA I発現亢進剤およびその作用を有する新規化合物を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、

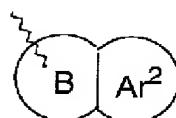
1) 式(I) :

【化5】



(式中、環AはAr²または

【化6】



であり、Ar¹およびAr²は各々独立して置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族複素環式基であり、環Bは置換基を有していてもよい单環の非芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい单環の非芳香族複素環式基であり、Rは水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、Zは酸素または硫黄であり、Y¹およびY²は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アル

キル、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい单環の芳香族複素環式基であり、2以上のY¹および2以上のY²はそれぞれ異なっていてもよく、nは0～2の整数であり、破線は各々独立して結合の存在または不存在を示し、波線は二重結合に関するシスまたはトランス幾何異性を示す)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するアボA I発現亢進剤。

【0008】2) Ar¹が、置換基を有していてもよく、結合手を有する環構成原子の隣接位が窒素原子である单環または二環の芳香族複素環式基である、1) 記載のアボA I発現亢進剤、

3) Ar¹がそれぞれ置換基を有していてもよい2-ピリジル、2-キノリル、2-キノキサリル、2-ベンゾイソキサリル、2-ベンゾチアゾリルまたは2-ベンゾイミダゾリルである、1) 記載のアボA I発現亢進剤、

4) 環Bと結合しているAr²が置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい单環の芳香族複素環である、1)～3) のいずれかに記載のアボA I発現亢進剤、

5) 環Aが置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい单環の芳香族複素環式基である、1)～3) のいずれかに記載のアボA I発現亢進剤、

【0009】6) 環Aがそれぞれ置換基を有していてもよいフェニルまたは单環の芳香族複素環式基 (ここで置換基とはハロゲン；ハロゲンもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェノキシ；ナフチルオキシ；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルもしくは低級アシルで置換されていてもよいアミノ；低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル；ニトロ；低級アルキルチオ；シアノ；单環の複素環式基；またはアルキレンジオキシ) である、5) 記載のアボA I発現亢進剤、

7) Y¹および/またはY²が水素である、1)～6) のいずれかに記載のアボA I発現亢進剤、

8) Zが酸素である、1)～7) のいずれかに記載のアボA I発現亢進剤、

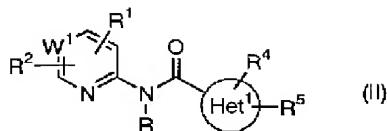
9) nが1または2であり、破線が全て結合の存在を示す、1)～8) のいずれかに記載のアボA I発現亢進剤、

10) nが1であり、かつ破線が結合の存在を示す場合には波線がNRCZおよび環Aの関係がトランス配置であることを示し、nが2であり、かつそれぞれの破線が結合の存在を示す場合には波線がNRCZおよびCY²の関係並びに/またはCY¹および環Aの関係がトラン

ス配置である、9) 記載のアポA I 発現亢進剤、
11) 血中脂質異常または動脈硬化性疾患の予防剤および/または治療剤である、1) ~ 10) のいずれかに記載のアポA I 発現亢進剤。

【0010】12) 式 (II) :

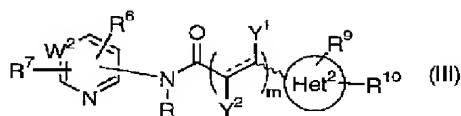
【化7】



(式中、 Het^1 はピリジル、フリル、3-チエニルまたはピロリルであり、Rは水素または低級アルキルであり、 W^1 はCR³またはNであり、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は各々独立して水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノまたはアシルである)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物、

【0011】13) 式 (III) :

【化8】



(式中、 Het^2 はピリジル、フリル、チエニルまたはピロリルであり、Rは水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 W^2 はCR⁸またはNであり、Y¹およびY²は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい单環の芳香族複素環式基であり、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹およびR¹⁰は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよいアシルであり、R⁶、R⁷およびR⁸のいずれか2つは一緒になって環を形成してもよく、mは1または2であり、破線は各々独立して結合の存在または不存在を示し、波線は二重結合に関するシスまたはトランス幾何異性を示す)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物、

14) W^2 がCHであり、Rが水素または低級アルキルであり、破線が全て結合の存在を示す、13) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

【0012】さらに、上記化合物、そのプロドラッグ、

その製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、アポA I 発現を亢進させる方法並びに血中脂質異常または動脈硬化性疾患の治疗方法および/または予防方法を提供する。別の態様として、アポA I 発現を亢進させるための医薬または血中脂質異常もしくは動脈硬化性疾患の治療および/または予防のための医薬を製造するための、上記化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用を提供する。

【0013】本明細書中において、nが2の場合、2つのY¹および2つのY²はそれぞれ異なっていてもよい。「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。「低級アルキル」とは、炭素数1~6、好ましくは炭素数1~3の直鎖および分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルおよびイソヘキシル等が挙げられる。「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、任意の位置が1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキルを包含し、その置換基としてはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、单環または二環の炭化水素環式基、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ニトロ、および单環または二環の複素環式基等が挙げられる。「低級アルコキシ」、「低級アルキルチオ」および「低級アルキルアミノ」のアルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。

【0014】「アルキレンジオキシ」とは、具体的にはメチレンジオキシおよびエチレンジオキシ等を包含する。「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。「低級アルコキシカルボニル」の低級アルキル部分は上記「低級アルキル」と同様であり、「置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。「アシル」とはアロイルおよび炭素数1~7の脂肪族アシルを包含する。ここで「アロイル」とは、芳香族炭化水素環式基または芳香族複素環式基にカルボニル基が結合した基を意味する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイルおよびベンゾイル等が例示される。「アシルオキシ」のアシル部分も同様である。

【0015】「置換基を有していてもよいアシル」の置換基としては上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」と同様のものが挙げられ、アロイルは低級アルキルで置換されていてもよい。アシルの1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。「置換基

を有していてもよいアミノ」とは非置換、モノ置換またはジ置換のアミノを包含し、その置換基として上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基および低級アルキル等が挙げられる。

【0016】「单環の非芳香族炭化水素環式基」とは、炭素数3～10、好ましくは炭素数5～8の環状基であり、任意の位置に1以上の二重結合を有していてもよい非芳香族環式基を包含する。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロノニルおよびシクロデシル等が挙げられる。「单環の炭化水素環式基」とは、炭素数3～10、好ましくは炭素数5～8の環状基であり、上記「单環の非芳香族炭化水素環式基」およびフェニルを包含する。「单環の芳香族炭化水素環式基」とは、フェニル（またはベンゼン環）を意味する。

【0017】「单環の芳香族複素環式基」とは、N、SおよびOから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上包含している芳香族環式基を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等が挙げられる。

「单環の非芳香族複素環式基」とは、上記「单環の非芳香族炭化水素環式基」の置換可能な1個以上の炭素原子をN、SおよびOから任意に選択されるヘテロ原子で置換した非芳香族の環状基を包含する。具体的にはジオキサン二ル、ジオキサジニル、ジオキソラニル、ジオキソリル、ジチアジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリル、オキサジニル、オキサジアジル、フラザリル、オキサチアニル、オキサチアジニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、チアジアゾリジニル、チアニル、チアジニル、チアジアジニル、チイラニルおよびチオラニル等を包含する。「单環の複素環式基」とは、上記「单環の芳香族複素環式基」および「单環の非芳香族複素環式基」を包含し、好ましくはピリジル、ピリミジニル、ピロリル、フリル、チエニルまたはチアゾリル等である。「单環の芳香族複素環式基」の複素環部分は上記芳香族複素環式基と同様である。

【0018】「二環の炭化水素環式基」とは、二つの環が縮合した炭素数6～12の芳香族または非芳香族環式基を包含する。具体的にはナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチルおよびテトラヒドロナフチル等を包含する。好ましくはナフチルである。「二環の芳

香族炭化水素環式基」とは、ナフチル（またはナフタレン環）を意味する。「二環の複素環式基」とは、上記「二環の炭化水素環式基」の置換可能な1個以上の炭素原子をN、SおよびOから任意に選択されるヘテロ原子で置換した環状化合物を包含する。例えばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、シンノリニル、フタラジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンズフリル、イソベンズフリル、ベンズチエニル、ベンズトリアゾリル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、ブリニル、ブテリジニル、ナフチリジニルおよびピラジノピリダジニル等の芳香族複素環式基並びにクロマニル、2H-クロメニル、クマリニル、クマラノニル、1,3-ジオキサインダニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリミジニル、ベンズチアジニル、テトラヒドロキノキサリル、シクロペンテノピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドリル、4-オキソクロメニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルおよびピロリジニル等の非芳香族複素環式基等が挙げられる。好ましくはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズフリル、ベンズチエニル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、キノリル、イソキノリルおよびキノキサリニル等である。「二環の芳香族複素環式基」とは、上記「二環の複素環式基」のうち、芳香族複素環式基のみを包含する。

【0019】「置換基を有していてもよい单環または二環の炭化水素環式基」、「置換基を有していてもよい单環の炭化水素環式基」、「置換基を有していてもよいフェニル」および「置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族炭化水素環式基」の置換基としては、ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい低級アルケニル；ハロゲンもしくはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ；低級アルキルチオ；ハログン、ヒドロキシもしくは低級アルキルで置換されていてもよい非芳香族炭化水素環式基；アシル；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルケニルオキシカルボニル；低級アルキルまたはアシルで置換されていてもよいアミノ；ヒドラジノ；ニトロ；シ

アノ；ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい单環もしくは二環の芳香族炭化水素環式基；单環または二環の複素環式基；ハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルキルで置換されていてもよいフェノキシ；单環の芳香族複素環オキシ；オキソ；および低級アルキレンジオキシ等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。好ましくはハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲンもしくはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい低級アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい低級アルケニル；低級アルキルチオ；アシル；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルもしくはアシルで置換されていてもよいアミノ；ヒドログリノ；ニトロ；シアノ；フェニル；单環または二環の複素環式基；オキソ；および低級アルキレンジオキシである。

【0020】「置換基を有していてもよい单環の芳香族複素環式基」、「置換基を有していてもよい单環の非芳香族複素環式基」、「置換基を有していてもよい单環の複素環式基」、「置換基を有していてもよい单環の芳香族複素環式基」、「置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族複素環式基」、「置換基を有していてもよい2-ピリジル」および「それぞれ置換基を有していてもよい2-ピリジル、2-キノリル、2-キノキサリル、2-ベンゾイソキサザリル、2-ベンゾチアザリルまたは2-ベンゾイミダザリル」の置換基は上記「置換基を有していてもよい单環または二環の炭化水素環式基」等の置換基と同様である。好ましくはハロゲン；ヒドロキシ；低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルケニル；低級アルキルチオ；アシル；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルで置換されていてもよいアミノ；低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルおよび单環の複素環式基等である。

【0021】「結合手を有する環構成原子の隣接位が窒素原子である单環または二環の芳香族複素環式基」とは、環を構成するN原子のオルト位にNRCZとの結合手を有する上記「单環または二環の芳香族複素環式基」を包含する。具体例としては、2-ピリジル、2-または4-ピリミジニル、3-ピリダジニル、2-ピラジニル、1, 3, 5-トリアジン-2-イル、2-ピロリル、1-または3-ピラゾリル、2-または4-イミダザリル、2-または4-オキサザリル、3-イソオキサ

ゾリル、1, 3, 4-オキサジアザール-2-イル、1, 3-チアザール-4-イル、1, 2, 5-チアジアザール-3-イル、1, 2, 3-チアジアザール-4-イル、1, 3, 4-チアジアザール-2-イル、3-イソチアザリル、1, 2, 3-トリアザール-4-イル、1H-テトラゾール-1-イル、1H-テトラゾール-5-イル等の单環の芳香族複素環式基および2-ベンズイミダザリル、3-ベンズイソチアザリル、3-ベンズイソキサザリル、2-ベンズオキサザリル、2-ベンゾチアザリル、1-ベンゾトリアザリル、1-または3-インダザリル、3-シンノリニル、2-インドリル、1-または3-イソインドリル、2-ナフチリジニル、2-、4-、6-または7-ブテリジニル、2-、6-または8-ブリニル、1-または3-イソキノリル、2-キノリル、2-または4-キナザリニル、2-キノキサリニル等の二環の芳香族複素環式基を包含する。これらは上記「置換基を有していてもよい单環または二環の炭化水素環式基」等と同様の1以上の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。

【0022】「R⁶、R⁷およびR⁸のいずれか2つは一緒になって環を形成」するとは、R⁶、R⁷、R⁸のいずれか2つが、結合しているピリジン環またはピリミジン環の環構成原子と一緒にになって非芳香族炭化水素環式基、ベンゼン環または複素環式基を形成することを意味する。具体的には、結合しているピリジン環またはピリミジン環と共にキノリル、イソキノリル、キナザリニル、ブテリジニル、ブリニル、ピリドオキサジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリルまたはテトラヒドロキナザリニル等を形成する場合を包含する。

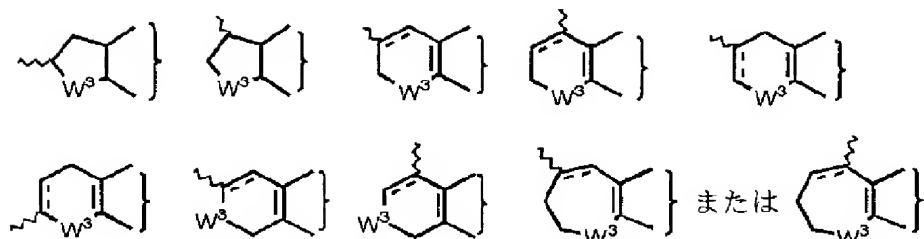
【0023】

【化9】



とは、Ar²と環Bが縮合した二環または三環の基、好ましくは二環の基を意味する。環Bとは4～7員の非芳香族炭化水素環式基または非芳香族複素環式基であり、任意の位置に1以上の二重結合を有していてもよい。また、環BおよびAr²それぞれの環構成原子は炭素、窒素、酸素および硫黄のいずれであってもよい。環Bとして、好ましくは

【化10】



(式中、W³はCR¹¹R¹²、O、NR¹³またはSであり、R¹¹、R¹²およびR¹³は各々独立して水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲンもしくはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい低級アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい低級アルケニル；低級アルキルチオ；アシル；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルもしくはアシルで置換されていてもよいアミノ；ヒドロジノ；ニトロ；シアノ；フェニル；または複素環式基であり、R¹¹およびR¹²は一緒になってオキソを形成してもよい。破線は結合の存在または不存在を示す)等が挙げられる。

【0024】環Bが締合するAr²としては、例えばベンゼン環が挙げられる。その場合の環Aの具体例としては、1-、2-、3-または4-ジヒドロナフタレン、1-、2-または3-インドリニル、1-または2-インダニル、1-、2-または3-インデニル、1-または2-テトラヒドロナフタレン、2-、3-または4-1,2-ジヒドロキノリニル、3-または4-イソクロマニル、2-、3-または4-クロマニル、2-、3-または4-クロメニル、2-、3-または4-チオクロメニル、2-、3-または4-ベンゾチオピラニル、2-または3-ジヒドロベンゾチエニル、2-または3-ジヒドロベンゾフリル、2-ベンゾ[1,3]ジオキソリル、2-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキソニル、2-または3-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、8-または9-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニルおよび2-、3-または4-オキソ-4H-クロメニル等が挙げられる。環Bが締合するAr²としてはベンゼン環の他、例えばピリジン環、ピラジン環およびピリミジン環等の6員環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、イソキサゾール環およびチアゾール環等の5員環並びにキノリン環、イソキノリン環およびインドール環等の二環の芳香族環が挙げられ、上記環Aの具体例中のベンゼン環をこれらの環に置き換えることが可能である。環BおよびAr²は上記「置換基を有していてもよい单環または二環の炭化水素環式基」等と同様の置換基を任意の位置に有していてもよい。

【0025】本発明に係る化合物には、各々の化合物の生成可能であり、製薬上許容される塩を包含する。「製

薬上許容される塩」としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸またはリン酸等の無機酸の塩；パラトルエンスルホン酸、メタヌスルホン酸、シュウ酸またはクエン酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウムまたはトリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウムまたはカリウム等のアルカリ金属の塩；ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等のハロゲン化アルキルとの四級塩；およびカルシウムまたはマグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。本発明に係る化合物はその水和物を包含し、化合物(I)1分子に対し、任意の数の水分子と配位していてもよい。

【0026】また、本発明に係る化合物はそのプロドラッグを包含する。プロドラッグとは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明に係る化合物の誘導体であり、生体内での代謝過程で本発明に係る化合物に変換されることで薬理作用を発現する化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。例えば、本発明に係る化合物がカルボキシを有する場合は、カルボキシと適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはカルボキシと適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、本発明に係る化合物がヒドロキシを有する場合は、ヒドロキシと適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物と反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。

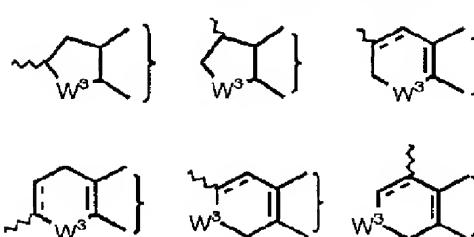
【0027】例えば、本発明に係る化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。本発明に係る化合物(I)が不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、両対掌体および全てのジアステレオマーを含む。また、本発明に係る化合物(I)が二重結合を有する場合には、二重結合の置換基配置につき、幾何異性体が存在するときはそのいずれをも含む。

【0028】本発明に係る化合物は全てアポA I 発現亢進作用を有しているが、特に好ましい化合物としては、以下の化合物が挙げられる。式(I)において
1) Ar¹が置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族複素環式基(ここで置換

基とはハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルまたは低級アシルで置換されていてもよいアミノ、フェニル、ニトロ、低級アルキルチオ、シアノ、单環の複素環式基または低級アルキレンジオキシ)である(以下、Ar¹がAr^{1-a}であるとする)化合物、Ar¹が、置換基を有していてもよく、結合手を有する環構成原子の隣接位が窒素原子である单環または二環の芳香族複素環式基(ここで置換基とは上記Ar^{1-a}と同様)である(以下、Ar¹がAr^{1-b}であるとする)化合物。

【0029】Ar¹が、低級アルキルまたはアミノで置換されていてもよく、結合手を有する環構成原子の隣接位が窒素原子である单環または二環の芳香族複素環式基である(以下、Ar¹がAr^{1-c}であるとする)化合物、Ar¹が、結合手を有する環構成原子の隣接位が窒素原子である無置換の单環または二環の芳香族複素環式基である(以下、Ar¹がAr^{1-d}であるとする)化合物、Ar¹が2-キノリル、2-キノキサリル、2-ベンズイミダゾリル、2-チアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、2-オキサゾリル、2-ベンズオキサゾリル、2-オキサジアゾリル、2-ピリジル、2-ピリミジルまたは2-イミダゾリルである(以下、Ar¹がAr^{1-e}であるとする)化合物。

【0030】2) 環Aが置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族複素環式基(ここで置換基とはハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルまたは低級アシルで置換されていてもよいアミノ、フェニル、ニトロ、低級アルキルチオ、シアノ、单環の複素環式基または低級アルキレンジオキシ)である(以下、環AがA-aであるとする)化合物、環Aが置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい单環もしくは二環の芳香族複素環式基である(ここで置換基とはハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、アシルオキシ、低級アルコキシ、アルキレンジオキシもしくはフェニル)である(以下、環AがA-bであるとする)化合物、環Aが無置換

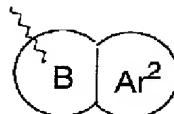


(式中、W³はCR¹¹R¹²、O、NR¹³またはSである)

の单環または二環の芳香族複素環式基である(以下、環AがA-cであるとする)化合物、環Aがフェニル、2-ナフチル、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-ピロリル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-インドリル、2-ベンゾフリル、6-キノリル、2-もしくは6-ベンゾチエニルまたは3-2H-クロメニルである(以下、環AがA-dであるとする)化合物、

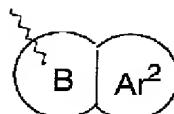
【0031】環Aが

【化11】



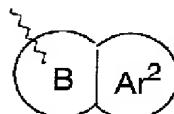
であり、Ar²がA-aである(以下、環AがA-eであるとする)化合物、環Aが

【化12】



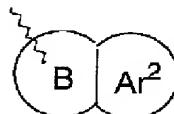
であり、Ar²がA-bである(以下、環AがA-fであるとする)化合物、環Aが

【化13】



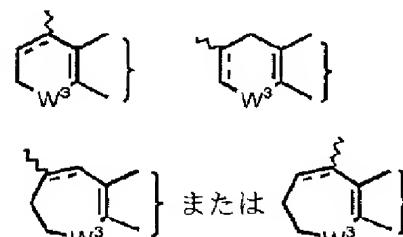
であり、Ar²がA-cである(以下、環AがA-gであるとする)化合物、環Aが

【化14】



であり、Ar²がベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、キノリン環、イソキノリン環またはインドール環であり、B環が

【化15】



り、R¹¹、R¹²およびR¹³は各々独立して水素；ハロゲ

ン；ヒドロキシ；ハロゲンもしくはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい低級アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい低級アルケニル；低級アルキルチオ；アシル；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルもしくはアシルで置換されていてもよいアミノ；ヒドラジノ；ニトロ；シアノ；フェニル；または複素環式基であり、破線は結合の存在または不存在を示す）である（以下、環AがA-hであるとする）化合物、

【0032】3) Rが水素である化合物、

4) Zが酸素である化合物、

【0033】5) Y^1 および Y^2 が各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたはシアノである (以下、 Y^1 および Y^2 が $Y-a$ であるとする) 化合物、 Y^1 および Y^2 が各々独立して水素または低級アルキルである (以下、 Y^1 および Y^2 が $Y-b$ であるとする) 化合物、 Y^1 および Y^2 が水素である (以下、 Y^1 および Y^2 が $Y-c$ であるとする) である化合物、

6) n が 1 または 2 であり、破線が全て結合の存在を示す化合物、 n が 1 であり、破線が結合の存在を示す化合物、

【0034】7) Rが水素であり、Zが酸素であり、nが0であり、Ar¹および環Aの組み合わせ (Ar¹, A) が以下のものである化合物

$(Ar1, A) = (Ar1-a, A-a)$, $(Ar1-a, A-b)$, $(Ar1-a, A-c)$,
 $(Ar1-b, A-a)$, $(Ar1-b, A-b)$, $(Ar1-b, A-c)$, $(Ar1-c, A-a)$,
 $(Ar1-c, A-b)$, $(Ar1-c, A-c)$, $(Ar1-d, A-a)$, $(Ar1-d, A-b)$,
 $(Ar1-d, A-c)$, $(Ar1-e, A-a)$, $(Ar1-e, A-b)$, $(Ar1-e, A-c)$,
 $(Ar1-a, A-e)$, $(Ar1-a, A-f)$, $(Ar1-a, A-g)$, $(Ar1-b, A-e)$,
 $(Ar1-b, A-f)$, $(Ar1-b, A-g)$, $(Ar1-c, A-e)$, $(Ar1-c, A-f)$,
 $(Ar1-c, A-g)$, $(Ar1-d, A-e)$, $(Ar1-d, A-f)$, $(Ar1-d, A-g)$,
 $(Ar1-e, A-d)$, $(Ar1-e, A-e)$, $(Ar1-e, A-f)$, $(Ar1-e, A-g)$, $(Ar1-e, A-h)$

【0035】8) Rが水素であり、Zが酸素であり、nが1または2であり、破線が結合の存在を示し、Ar¹、Y¹およびY²並びに環Aの組み合わせ(Ar¹、Y、A)が以下のものである化合物
 $(Ar_1, Y, A) = (Ar_1-a, Y-c, A-a), (Ar_1-a, Y-c, A-b),$
 $(Ar_1-a, Y-c, A-c), (Ar_1-b, Y-c, A-a), (Ar_1-b, Y-c, A-b),$
 $(Ar_1-b, Y-c, A-c), (Ar_1-c, Y-c, A-a), (Ar_1-c, Y-c, A-b), (Ar_1-c, Y-c, A-c), (Ar_1-d, Y-c, A-a)$

(Ar1-d, Y-c, A-b), (Ar1-d, Y-c, A-c), (Ar1-e, Y-c, A-a), (Ar1-e, Y-c, A-b), (Ar1-e, Y-c, A-c), (Ar1-e, Y-c, A-d), (Ar1-e, Y-c, A-h) (Ar1-a, Y-b, A-a), (Ar1-a, Y-b, A-b), (Ar1-a, Y-b, A-c) (Ar1-b, Y-b, A-a), (Ar1-b, Y-b, A-b), (Ar1-b, Y-b, A-c), (Ar1-c, Y-b, A-a), (Ar1-c, Y-b, A-b), (Ar1-c, Y-b, A-c), (Ar1-d, Y-b, A-a), (Ar1-d, Y-b, A-b), (Ar1-d, Y-b, A-c), (Ar1-e, Y-b, A-a), (Ar1-e, Y-b, A-b), (Ar1-e, Y-b, A-c), (Ar1-a, Y-c, A-e), (Ar1-a, Y-c, A-f), (Ar1-a, Y-c, A-g), (Ar1-b, Y-c, A-e), (Ar1-b, Y-c, A-f), (Ar1-b, Y-c, A-g), (Ar1-c, Y-c, A-e), (Ar1-c, Y-c, A-f), (Ar1-c, Y-c, A-g), (Ar1-d, Y-c, A-e), (Ar1-d, Y-c, A-f), (Ar1-d, Y-c, A-g), (Ar1-e, Y-c, A-e), (Ar1-e, Y-c, A-f), (Ar1-e, Y-c, A-g), (Ar1-a, Y-b, A-e), (Ar1-a, Y-b, A-f), (Ar1-a, Y-b, A-g), (Ar1-b, Y-b, A-e), (Ar1-b, Y-b, A-f), (Ar1-b, Y-b, A-g), (Ar1-c, Y-b, A-e), (Ar1-c, Y-b, A-f), (Ar1-c, Y-b, A-g), (Ar1-d, Y-b, A-e), (Ar1-d, Y-b, A-f), (Ar1-d, Y-b, A-g), (Ar1-e, Y-b, A-e), (Ar1-e, Y-b, A-f), (Ar1-e, Y-b, A-g), (Ar1-e, Y-b, A-g).

である化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。

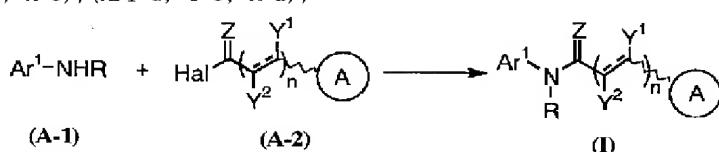
【0036】特に好ましい化合物の例として下記をあげることができる。

Ia-1, Ia-3, Ia-4, Ia-5, Ia-6, Ia-7, Ia-9, Ia-10, Ia-16, Ia-17, Ia-18, Ia-23, Ia-27, Ia-29, Ia-30, Ia-37, Ia-38, Ia-39, Ia-42, Ia-44, Ia-45, Ia-46, Ia-48, Ia-53, Ia-54, Ia-55, Ia-59, Ia-60, Ia-61, Ia-62, Ia-63, Ia-64, Ia-69, Ia-72, Ia-95, Ia-97, Ia-104, Ia-105, Ia-112, Ia-113, Ia-118, Ia-119, Ia-144, Ia-145, Ia-146, Ia-150, Ia-152, Ia-153, Ia-156, Ia-161, Ia-162, Ia-177, Ia-204, Ib-01, Ib-3, Ib-4, Ib-6, Ib-7, Ib-8, Ib-9, Ib-11, Ib-12, Ib-13, Ib-14, Ib-144, Ib-17, Ib-18, Ib-19, Ib-20, Ib-24, Ib-25, Ib-26, Ib-28, Ib-35, Ib-73, Ib-97, Ib-102, Ib-105, Ib-131, Ib-137, Id-1およびId-11。

【0037】本発明に係る化合物（I）は、例えば次のA法～C法に示すいずれかの方法で合成する事が出来る。以下に、その一例を挙げるが、詳しくは例えば「有機合成化学V I合成編4（1977）6, 79」または「第4版実験化学講座（1992）22, 138」等を参考にする事が出来る。

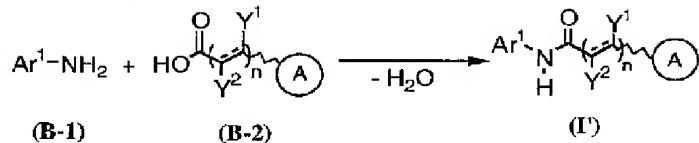
[A法] (A-1+A-2→I)

【化16】



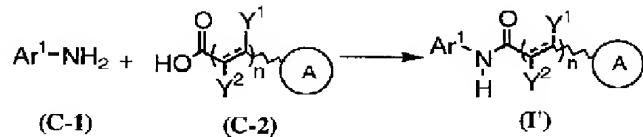
(式中、H a 1 はハロゲンであり、その他の記号は前記と同義)

本工程は、アミン類 (A-1) と酸ハロゲン化物 (A-2) の反応であり、常法に従って化合物 (I) を合成することが出来る。一般に共存塩基としてトリエチルアミン、ピリジン、過剰の (A-1) またはジメチルアミノ



(式中、各記号は前記と同義)

本反応も、アミド類合成の常法である。即ち、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の脱水縮合剤の存在下、アミン類 (B-1) とカルボン酸 (B-2) を直接縮合反応させることにより化合物



(式中、各記号は前記と同義)

本反応も前述と同様にアミン類 (C-1) とカルボン酸 (C-2) の縮合反応であり、Eur. J. Med. Chem., (1994) 29, 841記載の方法によって実施出来る。即ち、例えばトリフェニルホスフィンおよびプロモトリクロロメタン等を用いてカルボン酸 (C-2) を活性化後、アミンと反応させれば化合物 (I') が得られる。溶媒は、塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン等を用いる事が出来る。反応は室温～溶媒の還流温度で行えばよい。

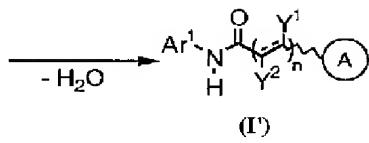
【0040】上記の方法で得られたRがHである化合物 (I) とハロゲン化アルキルを水素化ナトリウム存在下、ジメチルホルムアミド中、室温～80°Cで反応させることにより、Rが低級アルキルである化合物 (I) を得ることができる。Zが硫黄である化合物 (I) は、Zが酸素である化合物 (I) をピリジンまたはトルエン等の溶媒中、五硫化リンまたはローソン試薬と共に溶媒の還流温度で加熱することにより得ることができる。

【0041】本発明のアボA I 発現亢進剤は、HDLのコレステロール逆転送作用、抗炎症作用および抗凝固作用等を活性化させる。従って、血清中のHDLが低下することに起因する血中脂質異常、動脈硬化性疾患およびそれに伴う様々な循環器系疾患の予防および/または治療に有用である。適応可能な疾患として具体的には、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、心筋梗塞、高尿酸血症、冠動脈疾患、虚血性心疾患、角膜混濁、脳血管障害、遺伝性HDL欠損症 (Tangier病、魚眼病等) 等が挙げられる。

ピリジン等を、また溶媒としては塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン等を用いることができる。反応は氷冷～溶媒の還流温度で行えばよい。

【0038】[B法] (B-1+B-2→I)

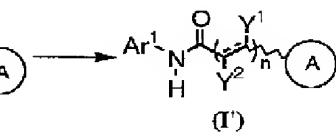
【化17】



(I') が得られる。反応は、ジメチルホルムアミド、塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン等の溶媒中、室温～溶媒の還流温度で行えばよい。

【0039】[C法] (C-1+C-2→I)

【化18】

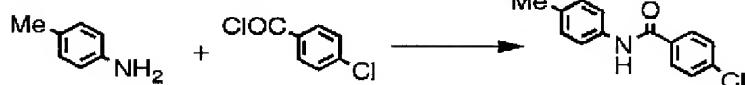


【0042】本発明に係る化合物をアボA I 発現亢進剤として投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、パックル剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与、静脈内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。

【0043】本発明に係る化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤とを必要に応じて混合し医薬製剤とすることができます。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行なって製剤とすればよい。具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムもしくは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末もしくはラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴールもしくはメチルセルロース等を用いることができる。また、液剤もしくは乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加しても

良く、経口投与の場合には嬌味剤、芳香剤等を加えても良い。

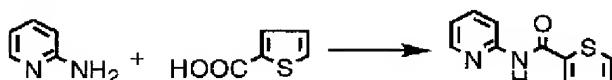
【0044】本発明に係る化合物のアポA I 発現亢進剤としての投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常1～100mg/kg/日であり、好ましくは5～30mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.1～10mg/kg/日であり、



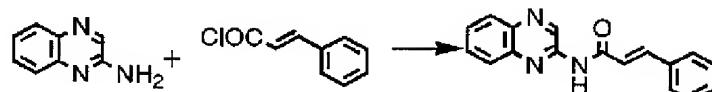
【A法】：p-トルイジン(1.07 g, 10.0 mmol)のクロロホルム(20 ml)溶液に、氷冷下ピリジン(2.37 g, 30.0 mmol)次いでp-クロロベンゾイルクロリド(2.63 g, 15.0 mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に水を加え析出晶を沪取、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水およびクロロホルムで順次洗浄した後、アセトンより再結晶しI b-17(2.0 g, 81.6%)を得た。

【0046】実施例2 チオフェン-2-カルボン酸ピリジン-2-イルアミド(I b-122)

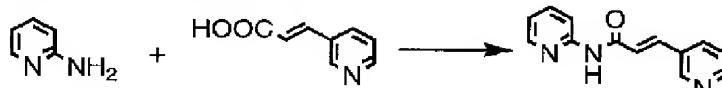
【化20】



【C法】：2-アミノピリジン(376 mg, 3.99 mmol)、トリフェニルホスフィン(786 mg, 3.00 mmol)とブロモトリクロロメタン(990 mg, 4.99 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、2-チオフェンカルボン酸(256 mg, 2.00 mmol)を加え6時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)で溶出した結晶を



【A法】：氷冷攪拌下、2-アミノキノキサリン(435 mg, 3.00 mmol)のテトラヒドロフラン(12 ml)溶液中へ、トリエチルアミン(728 mg, 7.20 mmol)と塩化シンナモイル(1.20 g, 7.20 mmol)を加え5時間反応後、一夜放置した。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し



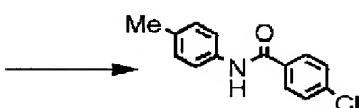
【B法】：2-アミノピリジン(0.986 g, 10.48 mmol)とβ-(3-ピリジイル)アクリル酸(0.746 g, 5.00 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液中に、塩酸1-

好ましく1～5mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0045】

【実施例】実施例1 4-クロロ-N-(4-トリル)ベンズアミド(I b-17)

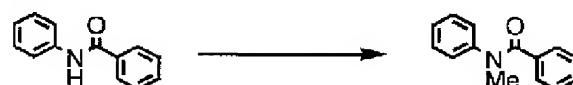
【化19】



95%エタノールより再結晶しI b-122(342 mg, 83.8%)を得た。

【0047】実施例3 N-メチル-N-フェニルベンズアミド(I b-27)

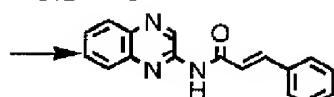
【化21】



I b-1(180 mg, 0.91 mmol)のジメチルホルムアミド(3 ml)溶液を、氷冷下、水素化ナトリウム(60%, 40 mg, 1.00 mmol)へ滴下した。室温にて30分間攪拌後、ヨウ化メチル(213 mg, 1.50 mmol)を加え、5時間反応した。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出する無色油状物I b-27(180 mg, 85.3%)を得た。

【0048】実施例4 3-フェニル-N-キノキサリン-2-イル-アクリルアミド(I a-9)

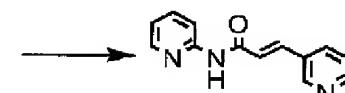
【化22】



た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶しI a-9(128 mg, 15.5%)を得た。

【0049】実施例5 3-ピリジン-3-イル-N-ピリジン-2-イル-アクリルアミド(I a-112)

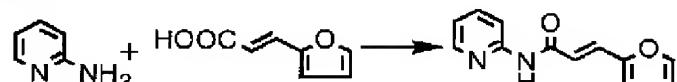
【化23】



エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1.006 g, 5.25 mmol)を加え21時間攪拌し溶媒を減圧留去した。残渣に10%クエン酸水溶液を加え、

クロロホルムで抽出、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-クロロホルム(1:1)で精製後、酢酸エチルより再結晶し Ia-112(440 mg, 39.0%)を得た。

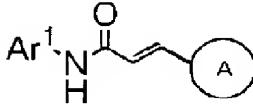
【0050】実施例6 3-フラン-2-イル-N-ピリジン-2-イル-アクリルアミド(Ia-104)
【化24】



【C法】：2-アミノピリジン(376 mg, 4.00 mmol)、トリフェニルホスフィン(786 mg, 3.00 mmol)とブロモトリクロロメタン(990 mg, 4.99 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液中に、2-フランアクリル酸(276 mg, 2.00 mmol)を加え6時間加熱還流し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢

酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出する結晶を95%エタノールより再結晶し Ia-104(243 mg, 56.8%)を得た。同様にしてその他の化合物を合成した。以下に構造式を示す。

【0051】
【表1】

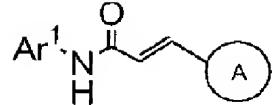


Ia

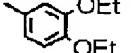
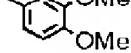
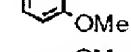
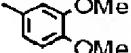
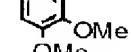
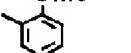
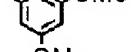
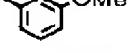
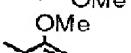
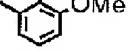
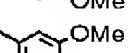
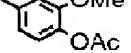
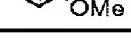
No.	Ar ¹	A	No.	Ar ¹	A
Ia-1			Ia-19		
Ia-2			Ia-20		
Ia-3			Ia-21		
Ia-4			Ia-22		
Ia-5			Ia-23		
Ia-6			Ia-24		
Ia-7			Ia-25		
Ia-8			Ia-26		
Ia-9			Ia-27		
Ia-10			Ia-28		
Ia-11			Ia-29		
Ia-12			Ia-30		
Ia-13			Ia-31		
Ia-14			Ia-32		
Ia-15			Ia-33		
Ia-16			Ia-34		
Ia-17			Ia-35		
Ia-18			Ia-36		

【0052】

【表2】



Ia

No.	Ar ¹	A	No.	Ar ¹	A
Ia-37			Ia-53		
Ia-38			Ia-54		
Ia-39			Ia-55		
Ia-40			Ia-56		
Ia-41			Ia-57		
Ia-42			Ia-58		
Ia-43			Ia-59		
Ia-44			Ia-60		
Ia-45			Ia-61		
Ia-46			Ia-62		
Ia-47			Ia-63		
Ia-48			Ia-64		
Ia-49			Ia-65		
Ia-50			Ia-66		
Ia-51			Ia-67		
Ia-52			Ia-68		

【0053】

【表3】

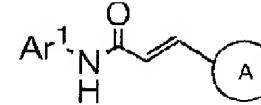
Ia

No.	Ar ¹	A	No.	Ar ¹	A
Ia-69			Ia-85		
Ia-70			Ia-86		
Ia-71			Ia-87		
Ia-72			Ia-88		
Ia-73			Ia-89		
Ia-74			Ia-90		
Ia-75			Ia-91		
Ia-76			Ia-92		
Ia-77			Ia-93		
Ia-78			Ia-94		
Ia-79			Ia-95		
Ia-80			Ia-96		
Ia-81			Ia-97		
Ia-82			Ia-98		
Ia-83			Ia-99		
Ia-84			Ia-100		
			Ia-101		
			Ia-102		
			Ia-103		

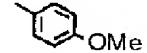
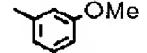
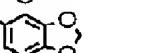
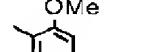
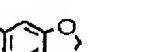
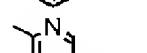
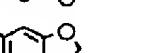
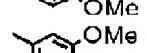
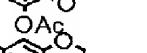
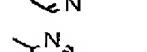
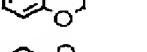
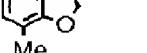
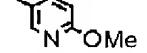
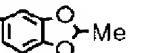
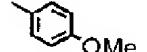
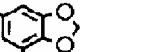
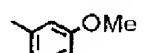
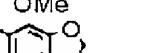
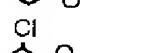
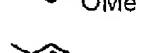
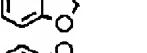
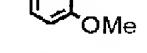
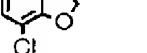
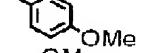
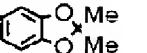
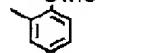
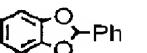
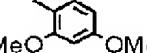
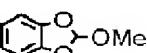
Ia		
No.	Ar ¹	A
Ia-104		
Ia-105		
Ia-106		
Ia-107		
Ia-108		
Ia-109		
Ia-110		
Ia-111		
Ia-112		
Ia-113		
Ia-114		
Ia-115		
Ia-116		
Ia-117		
Ia-118		
Ia-119		
Ia-120		
Ia-121		
Ia-122		
Ia-123		
Ia-124		
Ia-125		
Ia-126		
Ia-127		
Ia-128		
Ia-129		
Ia-130		
Ia-131		
Ia-132		
Ia-133		
Ia-134		
Ia-135		
Ia-136		
Ia-137		
Ia-138		
Ia-139		
Ia-140		
Ia-141		
Ia-142		
Ia-143		

【0055】

【表5】



Ia

No.	Ar ¹	A	No.	Ar ¹	A
Ia-144			Ia-160		
Ia-145			Ia-161		
Ia-146			Ia-162		
Ia-147			Ia-163		
Ia-148			Ia-164		
Ia-149			Ia-165		
Ia-150			Ia-166		
Ia-151			Ia-167		
Ia-152			Ia-168		
Ia-153			Ia-169		
Ia-154			Ia-170		
Ia-155			Ia-171		
Ia-156			Ia-172		
Ia-157			Ia-173		
Ia-158			Ia-174		
Ia-159			Ia-175		

【0056】

【表6】

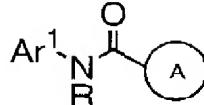
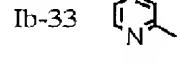
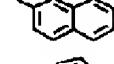
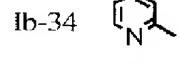
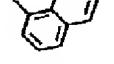
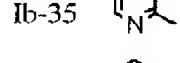
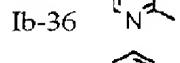
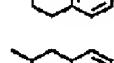
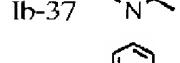
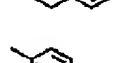
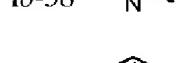
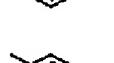
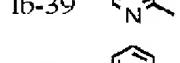
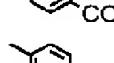
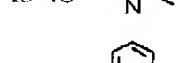
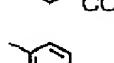
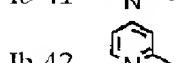
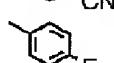
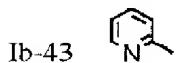
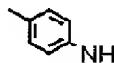
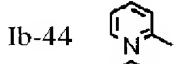
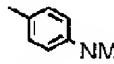
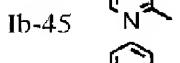
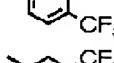
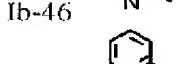
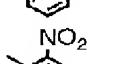
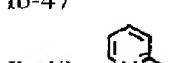
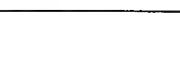
Ia		
No.	Ar ¹	A
Ia-176		
Ia-177		
Ia-178		
Ia-179		
Ia-180		
Ia-181		
Ia-182		
Ia-183		
Ia-184		
Ia-185		
Ia-186		
Ia-187		
Ia-188		
Ia-189		
Ia-190		
Ia-191		
Ia-192		
Ia-193		
Ia-194		
Ia-195		
Ia-196		
Ia-197		
Ia-198		
Ia-199		
Ia-200		
Ia-201		
Ia-202		
Ia-203		
Ia-204		
Ia-205		
Ia-206		
Ia-207		
Ia-208		
Ia-209		

【0057】

【表7】

Ib			
No.	Ar ¹	R(*1)	A
Ib-1			
Ib-2			
Ib-3			
Ib-4			
Ib-5			
Ib-6			
Ib-7			
Ib-8			
Ib-9			
Ib-10			
Ib-11			
Ib-12			
Ib-13			
Ib-14			
Ib-15			
Ib-16			
Ib-17			
Ib-18			
Ib-19			
Ib-20			
Ib-21			
Ib-22			
Ib-23			
Ib-24			
Ib-25			
Ib-26			
Ib-27			
Ib-28			
Ib-29			
Ib-30			
Ib-31			
Ib-32			

*1 特に記載無き場合は R = H

				Ib			
No.	Ar ¹	R(*1)	A	No.	Ar ¹	R(*1)	A
Ib-33				Ib-49			
Ib-34				Ib-50			
Ib-35				Ib-51			
Ib-36				Ib-52			
Ib-37				Ib-53			
Ib-38				Ib-54			
Ib-39				Ib-55			
Ib-40				Ib-56			
Ib-41				Ib-57			
Ib-42				Ib-58			
Ib-43				Ib-59			
Ib-44				Ib-60			
Ib-45				Ib-61			
Ib-46				Ib-62			
Ib-47				Ib-63			
Ib-48							

*1 特に記載無き場合は R = H

【表9】

Ib			
No.	Ar ¹	R(*1)	A
Ib-64			
Ib-65			
Ib-66			
Ib-67			
Ib-68			
Ib-69			
Ib-70			
Ib-71			
Ib-72			
Ib-73			
Ib-74			
Ib-75			
Ib-76			
Ib-77			
Ib-78			
Ib-79			
Ib-80			
Ib-81			
Ib-82			
Ib-83			
Ib-84			
Ib-85		Mc	
Ib-86			
Ib-87			
Ib-88		Me	
Ib-89		H ₂ N	Et
Ib-90			
Ib-91			
Ib-92			
Ib-93			
Ib-94			
Ib-95			
Ib-96			

*1 特に記載無き場合はR = H

Ib			
No.	Ar ¹	R(*1)	A
Ib-97			
Ib-98			
Ib-99			
Ib-100			
Ib-101			
Ib-102			
Ib-103			
Ib-104			
Ib-105			
Ib-106			
Ib-107			
Ib-108			
Ib-109			
Ib-110		Et	
Ib-111			
Ib-112			
Ib-113			
Ib-114			
Ib-115			
Ib-116			
Ib-117			
Ib-118			
Ib-119		Me	
Ib-120			
Ib-121			
Ib-122			
Ib-123			
Ib-124			
Ib-125			
Ib-126			
Ib-127			
Ib-128			
Ib-129			

*1 特に記載無き場合はR = H

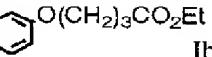
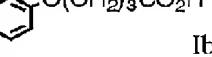
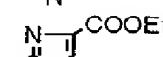
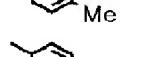
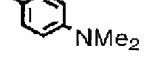
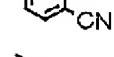
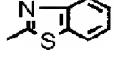
【表11】

Ib			
No.	Ar ¹	R(*1)	A
Ib-130			
Ib-131			
Ib-132			
Ib-133			
Ib-134			
Ib-135			
Ib-136			
Ib-137			
Ib-138		Me	
Ib-139			
Ib-140			
Ib-141			
Ib-142			
Ib-143			
Ib-144			
Ib-145			
Ib-146			
Ib-147			
Ib-148			
Ib-149			
Ib-150			
Ib-151			
Ib-152			
Ib-153		Me	
Ib-154			
Ib-155			
Ib-156			
Ib-157			
Ib-158			
Ib-159			
Ib-160			
Ib-161			
Ib-162			
Ib-163			

*1 特に記載無き場合はR = H

【0062】

【表12】

Ib			
No.	Ar ¹	R(*1)	A
Ib-164			
Ib-165			
Ib-166			
Ib-167		Et	
Ib-168			
Ib-169			
Ib-170			
Ib-171			
Ib-172			
Ib-173			
Ib-174			
Ib-175			
Ib-176			
Ib-177			
Ib-178			
Ib-179			
Ib-180			
Ib-181			
Ib-182			
Ib-183			
Ib-184			
Ib-185			
Ib-186			
Ib-187			
Ib-188			
Ib-189			
Ib-190			
Ib-191			
Ib-192			

*1 特に記載無き場合はR = H

【0063】

【表13】

Ic		Id					
No.	Ar ¹	A	波線	破線の結合	No.	Ar ¹	A
Ic-1			cis	有	Id-1		
Ic-2			cis	有	Id-2		
Ic-3			cis	有	Id-3		
Ic-4			cis	有	Id-4		
Ic-5				無	Id-5		
					Id-6		
					Id-7		
					Id-8		
					Id-9		
					Id-10		

【0064】

【表14】

*1)NMR solvent CDCl₃+CD3OD *2)NMR solvent DMSO-d6 *3) commercially available

化合物	融点 (°C)	分子式	分析值 (計算)	分析值 (実測)	NMR
Ia-1	153-155	C15H13NO	C, 80.69; H, 5.87; C, 80.86; H, 5.91; N, 6.27	6.56 (1H, d, J=15.3), 7.13 (1H, t, J=7.5), 7.26-7.39 (5H, m), 7.46 (1H, brs), 7.50-7.54 (2H, m), 7.62 (2H, brd, J=7.5), 7.76 (1H, d, J=15.3)	
Ia-2	119-120	C17H17NO3	C, 72.07; H, 6.05; C, 72.06; H, 6.02; N, 4.94	3.81 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.50-6.61 (3H, m), 7.44 (3H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 6.69-7.77 (2H, m), 6.41 (1H, brm)	
Ia-3	117-118	C16H15NO2	C, 75.87; H, 5.97; C, 75.97; H, 5.93; N, 5.53	3.82 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=15.6), 6.69 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.24 (1H, t, J=8.0), 7.36-7.55 (8H, m), 7.76 (1H, d, J=15.6)	
Ia-4	154-156	C16H15NO2	C, 75.87; H, 5.97; C, 76.01; H, 6.02; N, 5.53	3.80 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=15.6), 6.88 (2H, d, J=9.2), 7.35-7.55 (8H, m), 7.74 (1H, d, J=15.6)	
Ia-5	195-196	C13H11NO	C, 69.32; H, 4.92; C, 69.34; H, 5.08; N, 18.65	6.55 (1H, d, J=15.6), 7.41-7.44 (3H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=15.6), 8.12 (1H, brs), 8.30 (1H, dd, J=5.7, 0.9), 8.66 (1H, d, J=5.6), 8.89 (1H, d, J=0.9)	
Ia-6	143-144	C14H12N2O	C, 74.98; H, 5.39; C, 74.81; H, 5.33; N, 12.49	6.56 (1H, d, J=15.6), 7.38-7.42 (3H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J=8.4, 7.2, 1.8), 7.79 (1H, d, J=15.6), 8.30 (1H, m), 8.37 (1H, d, J=8.4), 8.40 (1H, brs)	
Ia-7	179-180.5	C14H12N2O	C, 74.98; H, 5.09; C, 74.87; H, 5.54; N, 12.49	6.60 (1H, d, J=15.3), 7.29 (1H, dd, J=8.1, 4.5), 7.38-7.40 (3H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=15.6), 7.83 (1H, brs), 8.32 (1H, dd, J=8.1, 1.8), 8.37 (1H, d, J=4.5), 8.64 (1H, d, J=1.8)	
Ia-9	177-178	C17H13NO	C, 74.17; H, 4.76; C, 72.51; H, 4.57; N, 15.26	*1) 6.63 (1H, d, J=15.4), 6.81 (1H, d, J=15.4), 7.33-7.96 (8H, m), 8.12 (1H, m), 8.39 (1H, br, s), 9.99 (1H, s)	
Ia-10	115-116	C16H16NO	C, 76.16; H, 6.39; C, 76.35; H, 6.35; N, 11.10	2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=15.6), 6.76 (1H, s), 7.38-7.42 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=15.6), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, brs)	

Ia-16	136-138	C15H14N20	C, 75.61; H, 5.92; C, 75.69; H, 5.87; N, 11.76	2.38(s, 3H), 6.52(d, 1H, J=15.6), 7.03-7.08(m, 1H), 7.20(d, 2H, J=8.1), 7.44(d, 2H, J=8.1), 7.71-7.77(m, 1H), 7.76(d, 1H, J=15.6), 8.29-8.31(m, 1H), 8.37(h, 1H, J=8.4), 8.45(br, 1H)
Ia-17	117.5-119	C15H14N20	C, 75.61; H, 5.92; C, 75.32; H, 5.84; N, 11.76	2.38(s, 3H), 6.56(d, 1H, J=15.6), 7.04-7.09(m, 1H), 7.19-7.22(m, 1H), 7.22-7.35(m, 3H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.76(dn 1H, J=15.6), 8.30-8.33(m, 1H), 8.38(d, 1H, J=8.1), 8.57(br, 1H)
Ia-18	145-146	C15H14N20	C, 75.61; H, 5.92; C, 75.57; H, 5.84; N, 11.76	2.46(s, 3H), 6.48(d, 1H, J=15.3), 7.04-7.09(m, 1H), 7.19-7.29(n, 3H), 7.53-7.56(m, 1H), 7.72-7.78(m, 1H), 8.09(d, 1H, J=15.3), 8.30-8.32(m, 1H), 8.38(d, 1H, J=8.1), 8.56(br, 1H)
Ia-23		C16H16N20	C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10	*1) 2.29(6H, s), 6.53(1H, d, J=15.3), 7.04-7.08(1H, m), 7.15(1H, m, J=7.8), 7.26-7.30(2H, m), 7.74(1H, d, J=15.3), 7.72-7.73(1H, m), 8.31-8.33(1H, m), 8.39(1H, d, J=8.4), 8.71(1H, br)
Ia-27	186-188	C14H13N30	C, 70.28; H, 5.48; N, 17.56	2.48(3H, s), 6.61(1H, d, J=15.6), 6.94(1H, d, J=7.5), 7.26-7.37(1H, m), 7.62-7.67(1H, m), 7.77(1H, d, J=15.6), 7.81-7.85(1H, m), 8.14(1H, d, J=8.4), 8.31(1H, br), 8.62-8.64(1H, m), 8.79(1H, d, J=1.5)
Ia-29	142-143.5	C16H16N20	C, 67.59; H, 5.67; C, 67.52; H, 5.63; N, 9.85	*1) 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 6.47-6.54(2H, m), 6.63(1H, d, J=15.6), 7.01-7.05(1H, m), 7.44(1H, d, J=8.7), 7.70-7.76(1H, m), 7.93(1H, d, J=15.6), 8.29-8.31(2H, m), 8.37(1H, d, J=8.7)
Ia-30	199-201	C15H11N20	C, 61.15; H, 3.79; C, 61.67; H, 3.80; N, 9.61; F, 19.50	6.65(1H, d, J=15.6), 7.06-7.13(1H, m), 7.65(4H, t, J=9.6), 7.72-7.81(1H, m), 7.81(1H, d, J=15.6), 8.29-8.35(1H, m), 8.37(1H, d, J=8.1), 8.65(1H, br)
Ia-37	189.5-191	C13H10N30	C, 60.12; H, 3.88; C, 60.33; H, 3.80; N, 16.27; C1, 16.16; C1, 13.65	*1) 6.62(1H, d, J=15.6), 7.08-7.12(1H, m), 7.28-7.32(1H, m), 7.75-7.80(1H, m), 7.89-7.92(1H, m), 8.08(1H, d, J=15.6), 8.31-8.43(3H, m), 8.74(1H, br)

Ia-38	200.5-202	C14H11N2OCl	C, 65.00; H, 4.29; N, 10.83; Cl, 13.70	C, 65.02; H, 4.20; N, 10.93; Cl, 13.70	*1) 6.57(1H, d, J=15.5), 7.02-7.12(1H, m), 7.33-7.42(3H, m), 7.51(1H, m), 7.72(1H, d, J=15.5), 7.74-7.79(1H, m), 8.32-8.38(2H, m), 8.68(1H, br)
Ia-39	177-178.5	C14H11N2OCl	C, 65.00; H, 4.29; N, 10.83; Cl, 13.70	C, 65.01; H, 4.32; N, 10.93; Cl, 13.65	*1) 6.54(1H, d, J=15.5), 7.06-7.10(1H, m), 7.37(2H, d, J=3.8), 7.47(2H, d, J=8.4), 7.74(1H, d, J=15.5), 7.73-7.79(1H, m), 8.30-8.32(1H, m), 8.36(1H, d, J=8.4), 8.58(1H, br)
Ia-40	131-132	C14H10N2OCl ₂	C, 57.36; H, 3.44; N, 9.56; Cl, 24.19	C, 57.33; H, 3.35; N, 9.64; Cl, 24.08	6.55(1H, d, J=15.6), 7.05-7.13(1H, m), 7.36(1H, dd, J=2.1, 8.4), 7.48(1H, d, J=8.1), 7.62(1H, d, J=2.4), 7.68(1H, d, J=15.6), 7.72-7.81(1H, m), 8.28-8.38(2H, m), 8.46(1H, br)
Ia-42	205-206	C13H10N3OCl	C, 60.12; H, 3.88; N, 16.88; Cl, 13.65	C, 60.28; H, 3.88; N, 16.26; Cl, 13.57	*2) 7.15(d, 1H, J=15.9), 7.13-7.16(m, 1H), 7.63(d, 1H, J=3.8), 7.68(d, 1H, J=15.9), 7.80-7.86(m, 1H), 8.07(dd, 1H, J=2.4 and J=8.4), 8.24(d, 1H, J=7.8), 8.35-8.37(m, 1H), 8.66(d, 1H, J=2.4), 10.75(s, 1H)
Ia-44	147-149	C14H11N2OF	C, 69.41; H, 4.58; N, 11.56; F, 7.84	C, 69.60; H, 4.56; N, 11.60; F, 7.90	6.49(d, 1H, J=15.5), 7.05-7.12(m, 3H), 7.50-7.55(2H, m), 7.73-7.78(m, 2H), 8.30-8.33(1H, m), 8.36(d, 1H, J=8.1), 8.55(1H, br, 1H)
Ia-45	171-172	C14H11N2OF	C, 69.41; H, 4.58; N, 11.56; F, 7.84	C, 69.53; H, 4.55; N, 11.65; F, 7.89	6.68(d, 1H, J=15.4), 7.05-7.42(m, 5H), 7.75(d, 1H, J=15.4), 7.72-7.81(m, 1H), 8.31-8.40(m, 2H), 8.82(br, 1H)
Ia-46	154-154.5	C14H11N2OF	C, 69.41; H, 4.58; N, 11.56; F, 7.84	C, 69.58; H, 4.52; N, 11.61; F, 7.97	6.74(d, 1H, J=16.2), 7.05-7.21(m, 3H), 7.30-7.41(m, 1H), 7.47-7.55(m, 1H), 7.72-7.81(m, 1H), 7.87(d, 1H, J=16.2), 8.32-8.35(m, 1H), 8.39(d, 1H, J=8.4), 8.99(br, 1H)
Ia-48	181-182	C13H10N3OF	C, 64.29; H, 4.14; N, 17.28; F, 7.81	C, 64.48; H, 4.20; N, 17.18; F, 7.63	6.59(1H, d, J=15.6), 6.99(1H, dd, J=3.0 and 8.4), 7.08-7.11(1H, m), 7.75-7.80(2H, m), 7.92-7.99(1H, m), 8.31-8.38(2H, m), 8.39(1H, d, J=2.4), 8.79(1H, br)
Ia-53	158.5-159.5	C18H20N2O3	C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97	C, 69.29; H, 6.37; N, 8.99	*1) 1.48(3H, t, J=6.9), 1.48(3H, t, J=6.9), 4.12(2H, q, J=8.4), 4.14(2H, q, J=6.9), 6.41(1H, d, J=15.5), 6.87(1H, d, J=8.4), 7.03-7.12(3H, m), 7.70(1H, d, J=15.5), 7.71-7.77(1H, m), 8.29-8.32(1H, m), 8.37(1H, d, J=8.4), 8.43(1H, br)

Ia-54	148.5-149.5	C16H16N203	C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85	C, 67.70; H, 5.59; N, 9.78	C, 67.70; H, 5.59; N, 9.78	*1) 3.87(3H, s), 3.89(3H, s), 6.68(1H, d, J=15.8), 6.93-6.97(1H, m), 7.04-7.16(3H, m), 7.72-7.78(1H, m), 8.05(1H, d, J=15.8), 8.30-8.33(1H, m), 8.38(1H, d, J=8.4), 8.58(1H, br)
Ia-55	157-158.5	C16H16N203	C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85	C, 67.73; H, 5.55; N, 9.90	C, 67.73; H, 5.44; N, 9.88	3.92(s, 6H), 6.45(d, 1H, J=15.5), 6.88(d, 1H, J=8.1), 7.03-7.08(m, 2H), 7.12-7.15(m, 1H), 7.71-7.77(m, 1H), 7.72(d, 1H, J=15.5), 8.30-8.32(m, 1H), 8.37(d, 1H, J=8.7), 8.55(br, 1H)
Ia-59	181-182	C16H16N203	C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85	C, 67.64; H, 5.44; N, 9.88	C, 67.57; H, 5.57; N, 9.85	*1) 3.80(3H, s), 3.84(3H, s), 6.72(1H, d, J=15.5), 6.85-6.94(2H, m), 7.04-7.08(2H, m), 7.17-7.77(1H, m), 7.98(1H, d, J=15.5), 8.30-8.33(1H, m), 8.38(1H, d, J=8.4), 8.59(1H, br)
Ia-60	171-173	C16H16N203	C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85	C, 67.59; H, 5.57; N, 9.90	C, 67.57; H, 5.57; N, 9.90	*1) 3.82(6H, s), 6.50-6.51(1H, m), 6.54(1H, d, J=15.9), 6.68(2H, d, J=2.1), 7.05-7.09(1H, m), 7.70(1H, d, J=15.9), 7.72-7.78(1H, m), 8.31-8.33(1H, m), 8.37(1H, d, J=8.7), 8.62(1H, br)
Ia-61	141-143	C17H17NO3	C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94	C, 71.85; H, 6.03; N, 5.01	C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94	3.86(3H, s), 3.88(3H, s), 6.65(1H, d, J=15.6), 6.91-7.39(6H, m), 7.47(1H, brs), 7.63(1H, brd, J=8.0)
Ia-62	amorphous	C17H17NO3	C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94	C, 72.01; H, 6.18; N, 5.11	C, 72.01; H, 6.18; N, 5.11	3.93(3H, s), 3.94(3H, s), 6.39(1H, d, J=15.9), 6.90(1H, d, J=8.7), 7.08-7.39(8H, m), 7.80(1H, d, J=15.9)
Ia-63	170.5-172	C17H17NO3	C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94	C, 72.11; H, 6.08; N, 5.06	C, 72.11; H, 6.08; N, 5.06	3.80(3H, s), 3.86(3H, s), 6.68(1H, d, J=15.4), 6.83-7.39(6H, m), 7.40(1H, brs), 7.62(2H, brd, J=8.0)
Ia-64	141-142	C18H19NO4	C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47	C, 69.09; H, 6.02; N, 4.43	C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47	3.80(3H, s), 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 6.64(1H, d, J=15.6), 6.85-7.13(5H, m), 7.47(1H, brs), 7.55(2H, brd)
Ia-65	168.5-169.5	C18H19NO4	C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47	C, 69.13; H, 6.08; N, 4.48	C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47	3.81(3H, s), 3.91(6H, s), 6.41(1H, d, J=15.4), 6.85-7.15(5H, m), 7.52(2H, brd, J=8), 7.68(1H, d, J=15.4)
Ia-69	129.5-131.5	C17H18N204	C, 64.94; H, 5.77; N, 8.91			3.89(9H, s), 6.50(1H, d, J=5.5), 6.76(2H, s), 7.05-7.09(1H, m), 7.70(1H, d, J=15.5), 7.73-7.79(1H, m), 8.32-8.34(1H, m), 8.38(1H, d, J=8.1), 8.85(1H, br)

Ia-77	179-180	C16H16N2O3	C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85	C, 67.46; H, 5.66; N, 9.80	*1) 3.87(6H, s), 6.57(2H, d, J=8.7), 7.01-7.05(1H, m), 7.08(1H, d, J=15.9), 7.25-7.30(1H, m), 7.70-7.76(1H, m), 8.23(1H, d, J=15.9), 8.29-8.32(1H, m), 8.41(1H, d, J=8.4), 8.56(1H, br)
Ia-95	180-182	C13H12N4O	C, 64.99; H, 5.03; N, 23.32	C, 65.09; H, 5.05; N, 23.25	*2) 5.80 (br 2H), 6.20-6.23(m, 1H), 7.15(d, 1H, J=15.9), 7.38-7.40(m, 2H), 7.46-7.50(m, 1H), 7.61(d, 1H, d=15.9), 7.97-7.99(m, 1H), 8.57-8.59(m, 1H), 8.79(d, 1H, J=1.8), 10.12(s, 1H)
Ia-97	249-251	C14H14N4O	C, 66.13; H, 5.55; N, 22.03		*2) 2.82(2H, d, J=4.8), 6.53(1H, d, J=9.0), 6.75(1H, d, J=15.6), 7.07-7.11(2H, m), 7.50(1H, d, J=15.6), 7.61(1H, dd, J=2.3 and 9.0), 7.76-7.81(1H, m), 8.21-8.25(2H, m), 8.31-8.34(1H, m), 10.49(1H, s)
Ia-104	157-158	C12H10N2O2	C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08	C, 67.58; H, 4.77; N, 13.10	6.47 (1H, d, J=15.6), 6.48 (1H, dd, J=3.3, 1.8), 6.62 (1H, dd, J=3.3), 7.06 (1H, dd, J=7.2, 4.8, 0.9), 7.48 (1H, d, J=1.8), 7.55 (1H, d, J=15.6), 7.73 (1H, dd, J=8.1, 7.2, 1.8), 8.30 (1H, m), 8.35 (1H, d, J=8.1), 8.48 (1H, brs)
Ia-105	140-141	C12H10N2O2S	C, 62.59; H, 4.38; N, 12.16; S, 13.92	C, 62.78; H, 4.42; N, 12.07; S, 13.99	6.40 (1H, d, J=15.3), 7.06 (1H, dd, J=5.1, 3.6), 7.08 (1H, dd, J=5.0, 4.8, 0.9), 7.26 (1H, d, J=3.6), 7.36 (1H, d, J=5.1), 7.75 (1H, dd, J=8.7, 8.0, 2.1), 7.90 (1H, d, J=15.3), 8.33 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=8.7), 9.02 (1H, brs)
Ia-112	208-209	C13H11N3O	C, 69.32; H, 4.92; N, 18.66	C, 69.48; H, 4.87; N, 18.73	*1) 6.85 (1H, d, J=15.6), 7.10 (1H, dd, J=6.3, 5.1, 1.2), 7.40 (1H, dd, J=8.1, 5.1), 7.75 (1H, d, J=15.6), 7.78 (1H, dd, J=8.4, 6.3, 2.1), 7.94 (1H, dd, J=8.1, 2.4, 1.2), 8.29 (1H, m), 8.35 (1H, d, J=8.4), 8.56 (1H, dd, J=5.1, 1.2), 8.77 (1H, d, J=2.4)
Ia-113	178-179	C13H11N3O	C, 69.32; H, 4.92; N, 18.66	C, 69.32; H, 4.97; N, 18.71	7.06 (1H, dd, J=8.4, 5.1, 0.9), 7.16 (1H, d, J=15.3), 7.28(1H, dd, J=7.5, 4.8, 1.2), 7.41 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, dt, J=7.5, 1.8), 7.76 (1H, td, J=8.4, 1.8), 7.77 (1H, d, J=15.3), 8.33 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=8.4), 8.65 (1H, m)

1a-153	130-131	C15H14N2O2	C, 70.85; H, 5.55; N, 11.02	C, 70.89; H, 5.26; N, 11.02	3.85 (3H, s), 6.43 (1H, d, J=15.3), 6.92 (2H, d, J=8.7), 7.05 (1H, dd, J=7.2, 5.1, 1.2), 7.49 (2H, d, J=8.7), 7.74 (1H, d, J=15.3), 7.74 (1H, dd, J=8.4, 7.2, 2.1), 8.30 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=8.4), 8.36 (1H, brs)
1a-156	137-138.5	C15H14N2O2	C, 70.85; H, 5.55; N, 11.02	C, 70.77; H, 5.44; N, 11.06	*1) 3.89 (3H, s), 6.74 (1H, d, J=15.6), 6.92-7.07 (3H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=15.6), 8.30-8.40 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=8.2), 8.55 (1H, br)
1a-161	199-200.5	C15H12N2O3	C, 67.16; H, 4.51; N, 10.44	C, 67.27; H, 4.46; N, 10.45	6.02 (s, 2H), 6.39 (d, 1H, J=15.5), 6.82 (d, 1H, J=8.4), 7.01-7.04 (m, 3H), 7.69 (d, 1H, J=15.5), 7.71-7.77 (m, 1H), 8.30-8.38 (m, 2H), 8.53 (br, 1H)
1a-162	177-178	C17H15NO4	C, 68.58; H, 5.09; N, 4.71	C, 68.54; H, 5.06; N, 4.71	3.80 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=15.6), 6.80-7.02 (5H, m), 7.25 (1H, brs), 7.52 (2H, brd, J=7.8), 7.65 (1H, d, J=15.6)
1a-177	272.5-274	C14H10N4OS (dec)	C, 59.56; H, 3.57; N, 19.84	C, 59.26; H, 3.56; N, 19.65; S, 11.36	*2) 7.13-7.17 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=15.8), 7.81-7.87 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=15.8), 7.94-7.97 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=9.6), 8.27 (1H, d, J=8.4), 8.36-8.39 (2H, m), 10.79 (1H, s)
1a-203	295-297	C10H8N4OS (dec)	C, 51.71; H, 3.47; N, 24.12	C, 51.69; H, 3.47; N, 24.06; S, 13.81	*2) 7.05 (1H, d, J=15.9), 7.51 (1H, dd, J=4.6, 7.0), 7.83 (1H, d, J=15.9), 8.07 (1H, d, J=7.8), 8.63 (1H, d, J=4.8), 8.85 (1H, s), 9.21 (1H, s), 12.88 (1H, br)
1a-204	252-254	C11H9N3OS	C, 57.13; H, 3.92; N, 18.17	C, 57.10; H, 3.92; N, 18.20; S, 13.86	*2) 7.02 (1H, d, J=15.9), 7.27 (1H, d, J=3.6), 7.50 (1H, dd, J=4.8, 8.1), 7.53 (1H, d, J=3.6), 7.77 (1H, d, J=15.9), 8.01-8.08 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J=1.8, 4.8), 8.83 (1H, d, J=1.8)
1b-1	162-164	C13H11NO	C, 79.16; H, 5.62; N, 7.10	C, 78.98; H, 5.62; N, 7.13	. 12.42 (1H, br)
1b-2	69-70	C15H15NO2	C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80	C, 74.60; H, 6.18; N, 5.93	1.64 (t, 3H, J=7.1), 4.29 (q, 2H, J=7.1), 7.01 (d, 1H, J=8.1) *7.10-7.15 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 2H), 8.31 (dd, 1H, J=2.0 and 7.7), 10.13 (1H, br)

【0071】

【表21】

Ib-3	161.5-162.5	C15H11NO2	C, 75.94; H, 4.67; N, 5.90	C, 76.04; H, 4.59; N, 6.04	7.18(1H, t, J=7.5), 7.33-7.74 (8H, m), 8.34 (1H, brs)
Ib-4	142.5-143.5	C15H15NO	C, 79.97; H, 6.71; N, 6.22	C, 79.73; H, 6.72; N, 6.25	2.34(3H, s), 2.50(3H, s), 7.17(2H, d, J=8.4), 7.25-7.2 7(2H, m), 7.33-7.39(1H, m), 7.41(1H, br), 7.46-7.75(3H , m)
Ib-5	oil	C15H15NO2	C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80	C, 74.32; H, 6.26; N, 5.77	2.34(3H, s), 4.05(3H, s), 7.03(1H, d, J=8.4), 7.11-7.1 6(1H, m), 7.16(2H, d, J=8.1), 7.46-7.52(1H, m), 7.56(2 H, d, J=8.1), 8.29(1H, dd, J=1.8 and 7.8), 9.73(1H, br)
Ib-6	132-133	C14H12ClNO	C, 68.44; H, 4.92; N, 5.70; Cl, 14.43	C, 68.25; N, 4.96; N, 5.78; Cl, 14.40	2.35(3H, s), 7.18(2H, d, J=8.4), 7.36-7.47(3H, m), 7.5 3(2H, d, J=8.4), 7.74-7.79(1H, m), 7.82(1H, br)
Ib-7	107-109	C15H15NO	C, 79.97; H, 6.71; N, 6.22	C, 79.71; H, 6.72; N, 6.26	2.34(3H, s), 2.43(3H, s), 7.17(2H, d, J=8.4), 7.35-7.3 7(2H, m), 7.52(2H, d, J=8.4), 7.62-7.65(1H, m), 7.68(1 H, s), 7.74(1H, br)
Ib-8	127-129	C15H15NO2	C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80	C, 74.59; H, 6.31; N, 5.86	2.34(3H, s), 3.56(3H, s), 7.05-7.10(1H, m), 7.17(2H, d , J=8.4), 7.36-7.38(2H, m), 7.43-7.44(1H, m), 7.51(2H, d, J=8.4), 7.77(1H, br)
Ib-9	122-124.5	C14H12ClNO	C, 68.44; H, 4.92; N, 5.70; Cl, 14.43	C, 68.42; H, 4.95; N, 5.77; Cl, 14.44	2.35(3H, s), 7.19(2H, d, J=8.1), 7.40-7.45(1H, m), 7.5 0-7.54(3H, m), 7.72-7.75(2H, m), 7.85-7.86(1H, m)
Ib-10	198-199.5	C18H15NO	C, 89.73; H, 5.79; N, 5.36	C, 89.82; H, 5.70; N, 5.46	*2) 2.30(3H, s), 7.18(2H, d, J=8.7), 7.58-7.63(3H, m), 7.68-7.75(3H, m), 8.00-8.08(2H, m), 8.16-8.19(1H, m), 10.48(1H, s)
Ib-11	*3				
Ib-12	173-175	C15H13NO2	C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85		2.35(s, 3H), 7.18-7.20(2H, 3H), 7.53(d, 2H, J=8.4), 7.8 6(br, 1H), 7.96-8.03(m, 3H), 10.10(s, 1H)
Ib-13	202-204	C16H15NO3	C, 74.67; H, 6.29; N, 5.80	C, 74.59; H, 6.31; N, 5.86	*2) 2.29(s, 3H), 3.90(s, 3H), 7.17(d, 2H, J=8.6), 7.66(1 d, 2H, J=8.6), 8.07-8.08(m, 4H), 10.35(s, 1H)
Ib-14	312-314	C15H13NO3	C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49	C, 10.81; H, 5.22; N, 5.70	2.28(s, 3H), 7.16(d, 2H, J=8.4), 7.70(d, 2H, J=8.4), 8. 05-8.06(m, 4H), 10.45(s, 1H)

【表22】

Ib-15	206.5-208.5	C19H19NO3	C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53	C, 73.94; H, 6.09; N, 4.62	*2) 1.28(t, 3H, J=7.1), 2.28(s, 3H), 4.22(q, 2H, J=7.1), 6.78(d, 1H, J=16.2), 7.16(d, 2H, J=8.4), 7.71(d, 1H, J=16.2), 7.88(d, 2H, J=8.4), 7.98(d, 2H, J=8.4).
Ib-16	300-302 (dec)	C17H15NO3	C, 72.58; H, 5.37; N, 5.98	C, 72.59; H, 5.43; N, 5.35	*2) 2.28(3H, s), 6.67(1H, d, J=16.2), 7.16(2H, d, J=8.7) . 7.66(1H, d, J=16.2), 7.66(2H, d, J=8.7), 7.85(2H, d, J=8.4), 7.98(2H, d, J=8.4), 10.22(1H, s)
Ib-17	215-217	C14H12NOCl	C, 68.43; H, 4.92; N, 5.70	C, 68.53; H, 5.01; N, 5.84	*2) 2.28(3H, s), 7.16(2H, d, J=8.9), 7.60(2H, d, J=8.9), 7.65(2H, d, J=8.9), 7.98(2H, d, J=8.9)
Ib-18	155-157	C15H15NO2	C, 74.67; H, 6.72; N, 5.80	C, 74.74; H, 6.19; N, 5.88	2.34(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.97(d, 2H, J=8.8), 7.16(d, 2H, J=8.2), 7.51(d, 2H, J=8.2), 7.70(br, 1H), 7.83(d, 2H, J=8.8)
Ib-19	174-175	C16H17NO2	C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49	C, 75.32; H, 6.63; N, 5.56	1.45(3H, t, J=7.2), 2.33(3H, s), 4.09(2H, q, J=7.2), 6.95(2H, d, J=9.0), 7.16(2H, d, J=8.6), 7.50(2H, d, J=8.6), 7.69(br, 1H), 7.82(2H, d, J=9.0)
Ib-20	192-194	C18H15NO	C, 82.73; H, 5.79; N, 5.36	C, 82.72; H, 5.82; N, 5.45	*2) 3.33(3H, s), 7.18(2H, d, J=8.4), 7.12-7.65(2H, m), 7.71(2H, d, J=8.4), 8.00-8.10(4H, m), 8.57(1H, s), 10.35(1H, s)
Ib-21	*3				
Ib-22	150-155	C19H23NO	C, 81.10; H, 8.24; N, 4.98	C, 80.85; H, 8.31; N, 5.19	1.25(3H, d, J=6.6), 1.28(3H, d, J=6.6), 2.81-3.07(1H, m), 7.22(2H, d, J=8.9), 7.33(2H, d, J=8.9), 7.55(2H, d, J=8.9), 7.79(2H, d, J=8.9)
Ib-23	*3				
Ib-24	158-159	C14H13NO2	C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16	C, 74.02; H, 5.83; N, 6.25	3.82 (3H, s), 6.91 (2H, d, J=9.2), 7.43-7.6 (5H, m), 7.76 (1H, m), 7.84-7.89 (2H, m)
Ib-25	*3				
Ib-26	215-216	C14H12NOCl	C, 68.43; H, 4.92; N, 5.70	C, 68.52; H, 4.89; N, 5.86	*2) 2.39(3H, s), 7.34(2H, d, J=8.6), 7.40(2H, d, J=9.2), 7.82(2H, d, J=9.2), 7.87(2H, d, J=8.6)
Ib-27	oil	C14H13NO			2.26 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.46 (3H, s), 6.89-7.05 (6H, m), 7.19 (2H, d, J=8.2),

IB-28	213-214	C13H9NOC12	C, 58.67; H, 3.41; N, 5.26	C, 58.45; H, 3.49; N, 5.38	*2) 7.42(2H, d, J=9.2), 7.62(2H, d, J=8.6), 7.81(2H, d, J=9.2)
IB-29	245-247	C20H17N1O1	C, 83.59; H, 5.96N, 4.87	C, 83.70; H, 5.96N, 4.87	2.35(3H, s), 7.39-7.52(3H, m), 7.55(2H, d, J=8.4), 7.55(2H, d, J=8.4)
IB-30	257-258	C20H17N1O2	C, 79.19; H, 5.65	C, 79.12; H, 5.57	*2) 3.75(3H, s), 6.93(2H, d, J=9.2), 7.42-7.55(3H, m), 7.70(2H, d, J=9.2), 7.76(2H, d, J=8.4), 8.05(2H, d, J=8.4)
IB-31	256-258 (dec)	C18H11N05	C, 66.46; H, 4.66; N, 4.62	C, 66.10; H, 4.75; N, 4.65; N, 4.31	*2) 3.77(3H, s), 3.89(3H, s), 6.93(1H, s), 6.99(2H, d, J=8.9), 7.45(1H, d, J=3.0), 7.53(1H, dd, J=3.0, 9.2), 7.70(2H, d, J=8.9), 7.80(1H, d, J=9.2), 10.62(1H, s)
IB-35	162-163	C18H14N2O	C, 78.81; H, 5.14; N, 10.21	C, 78.66; H, 5.08; N, 10.18	7.09 (1H, dd,d, J=7.2, 5.1, 1.2), 7.38-7.76 (7H, m), 7.77 (1H, dd,d, J=8.4, 7.2, 2.1), 8.02 (2H, d, J=8.1), 8.32 (1H, brd), 8.43 (1H, d, J=8.4), 8.71 (1H, brs)
IB-73	118-119	C11H9N3O	C, 66.32; H, 4.55; N, 21.09	C, 66.37; H, 4.48; N, 21.09	7.08 (1H, dd,d, J=7.5, 4.8, 1.2), 7.50 (1H, dd,d, J=7.8, 4.8), 7.77 (1H, dd,d, J=8.1, 7.5, 1.8), 7.91 (1H, td, J=7.8, 1.8), 8.30 (1H, m), 8.36 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=8.1) , 8.64 (1H, m)
IB-77	138-140	C11H9N3O	C, 66.32; H, 4.55; N, 21.09	C, 66.49; H, 4.47; N, 20.79	7.11 (1H, dd,d, J=7.2, 4.8, 1.2), 7.46 (1H, dd,d, J=7.8, 4.8, 2.4, 1.2), 8.30 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=8.7), 8.81 (1H, dd, J=4.8, 1.2), 9.18 (1H, brd)
IB-80	141-142	C11H9N3O	C, 66.32; H, 4.55; N, 21.09	C, 66.46; H, 4.47; N, 21.15	7.11 (1H, dd,d, J=7.5, 4.8, 0.8), 7.80 (1H, dd,d, J=8.1, 7.5, 0.8, 0.2), 7.76 and 8.82 (4H, AB, J=6.0), 8.27 (1H, m), 8.37 (1H, d, J=8.1)
IB-97	98-99	C15H13N3O	C, 71.70; H, 5.21;	C, 70.43; H, 5.25H20	4.12 (3H, s), 7.08 (1H, dd, J=7.0, 5.4), 7.13 (1H, s), 7.18 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.8), 7.69 (1H, d, J=8.1), 7.78 (1H, dd,d, J=8.4, 7.0, 1.8), 8.33 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=8.1).

【表24】

【0075】試験例1 ヒトアボA I 產生遺伝子プロモーター機能亢進作用

ヒトアポA I 産生遺伝子のプロモーター領域を単離し、それをホタルルシフェラーゼ構造遺伝子のすぐ上流につないだリポータープラスミドを作成した。それとネオマイシン耐性を付与するマーカープラスミドをヒト肝癌由来株化細胞である H e p G 2 細胞にコートransフェクトし、10%牛胎児血清を含むD M E M 培地にG 4 1 8 (最終濃度0.7 m g / m l 、G i b c o 社製) を添加

した選択培地で培養することにより、そのリポーター分子の安定発現株を樹立した。この細胞株を96－ウェルの培養プレートにウェル当たり5万個となるようにシードし、48時間37℃、5%の炭酸ガス濃度下で培養した。その後、DMSOに溶解した本発明に係る化合物を終濃度0～10μg/mlとなるように添加した。さらに24時間培養後、細胞にルシフェラーゼアッセイ用試薬（ピッカジーンLT7.5（登録商標）東洋インキ製造株式会社製）を添加、ルシフェラーゼ活性をルミノメ

ーター (Wallac社製MicroBeta™ TRILUX, 1秒／ウェル) にて測定した。ルシフェラーゼ活性をコントロール (本発明に係る化合物は添加せず、DMSOのみ添加) に対して2倍増強する化合物濃度を最小有効用量 (ME)

	ME _D (μ g/ml)
Ia-1	0.13
Ia-3	0.49
Ia-4	0.54
Ia-6	0.34
Ia-16	0.21
Ia-17	0.5
Ia-30	0.14
Ia-39	0.1
Ia-42	0.8
Ia-44	0.18
Ia-45	0.54
Ia-46	0.17
Ia-61	0.31
Ia-64	0.13
Ia-95	1.2
Ia-105	0.68
Ia-144	0.08
Ia-145	0.44
Ia-152	0.22
Ia-153	0.19

D) と設定した。結果を表25に示す。

【0076】

【表25】

Ia-161	0.14
Ib-4	0.31
Ib-6	0.71
Ib-7	0.39
Ib-8	0.46
Ib-9	1.53
Ib-11	0.28
Ib-17	0.30
Ib-18	0.22
Ib-19	0.25
Ib-20	0.81
Ib-25	0.71
Ib-26	0.33
Ib-28	0.32
Ib-35	0.21
Ib-73	1.2
Ib-105	0.81
Ib-131	0.66
Ib-137	0.72
Ib-144	0.91
Id-1	0.5

【0077】表25から、本発明に係る化合物がアポA I 発現亢進作用を有していることが分かる。

【0078】製剤例1 錠剤

化合物 (Ia-1)	15 mg
デンプン	15 mg
乳糖	15 mg
結晶性セルロース	19 mg
ポリビニルアルコール	3 mg
蒸留水	30 ml
ステアリン酸カルシウム	3 mg
ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とした。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とした。	

【0079】製剤例2 カプセル剤

化合物 (Ia-7)	10 mg
------------	-------

ステアリン酸マグネシウム 10 mg

乳糖 80 mg

を均一に混合して粉末または細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とした。

【0080】製剤例3 顆粒剤

化合物 (Ia-1)	30 g
------------	------

乳糖 265 g

ステアリン酸マグネシウム 5 g

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とした。

【0081】

【発明の効果】以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物はアポA I 発現亢進作用を示す。従つて、本発明に係る化合物は血中脂質異常または動脈硬化性疾患の予防および/または治療剤として非常に有用である。

フロントページの続き

(51) Int.C1.7	識別記号	F I	コード (参考)
A 6 1 K	31/404	A 6 1 K	4 C 0 5 6
	31/4184	31/4184	4 C 0 6 2
	31/421	31/421	4 C 0 6 3
	31/422	31/422	4 C 0 6 5
	31/423	31/423	4 C 0 8 6
	31/4245	31/4245	4 C 2 0 6
	31/428	31/428	
	31/433	31/433	

31/436		31/436	
31/437		31/437	
31/44		31/44	
31/443		31/443	
31/4433		31/4433	
31/4436		31/4436	
31/444		31/444	
31/4545		31/4545	
31/47		31/47	
31/4709		31/4709	
31/4725		31/4725	
31/496		31/496	
31/498		31/498	
31/506		31/506	
31/538		31/538	
C O 7 D 213/81		C O 7 D 213/81	
215/38		215/38	
215/48		215/48	
235/30		235/30	A
241/44		241/44	
263/58		263/58	
285/06		285/06	
311/58		311/58	
401/12		401/12	
405/12		405/12	
409/12		409/12	
413/04		413/04	
413/12		413/12	
417/04		417/04	
417/12		417/12	
471/04	104	471/04	104Z
	108		108A
	114		114A
491/052		491/052	
// C O 7 D 277/82		277/82	
307/85		307/85	

(72)発明者 石塚 夏樹
 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
 塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 酒井 克則
 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
 塩野義製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C031 JA07 NA10
4C033 AE03 AE14 AE17 AE20
4C036 AD04 AD12 AD27 AD30
4C037 QA13
4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA05
BA06 BA34 BA39 BA52 BA53
BA58 BB01 BB02 BB04 BB07
BB08 BB10 BB11 CA01 CA02
CA05 CA06 CA33 CA34 CA42
CB01 CB02 CB04 CB10 DA01
DA05 DA06 DA42 DB01 DB02
EA01
4C056 AA01 AB01 AC02 AD02 AE03
CA25 CC01 CD01
4C062 FF71
4C063 AA01 BB09 CC12 CC14 CC15
CC22 CC25 CC26 CC29 CC34
CC42 CC51 CC52 CC54 CC58
CC62 CC67 CC75 CC76 CC79
CC81 CC82 CC92 CC94 CC95
DD04 DD06 DD12 DD26 DD29
DD67 EE01
4C065 AA03 AA04 BB04 BB06 BB09
CC01 DD02 EE02 HH01 HH02
HH08 JJ01 KK01 LL06 PP07
PP12
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28
BC30 BC36 BC38 BC39 BC42
BC52 BC67 BC69 BC70 BC71
BC82 BC84 BC85 CB05 CB09
CE22 GA02 GA04 GA07 GA08
GA09 GA10 MA01 MA04 NA14
ZA33 ZA36 ZA40 ZA45 ZC33
4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA08
GA09 GA31 MA01 MA04 NA14
ZA33 ZA36 ZA40 ZA45 ZC33